

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11)特許出願公表番号

特表2000-516239

(P2000-516239A)

(43)公表日 平成12年12月5日(2000.12.5)

(51)Int.Cl. ¹	識別記号	F I	フジコト ¹ (参考)
A 6 1 K 31/47		A 6 1 K 31/47	
31/194		31/194	
31/4375		31/4375	
A 6 1 P 33/00		A 6 1 P 33/00	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 20 頁)

(21)出願番号 特願平10-510338	(71)出願人 バイエル・アクチエンゲゼルシャフト ドイツ連邦共和国デ—51368レーヴエルク ーゼン
(86) (22)出願日 平成9年8月7日(1997.8.7)	(72)発明者 フエツター, オリツア ドイツ連邦共和国デ—51399ブルシヤイ ト・バイデンベーク20
(85)翻訳文提出日 平成11年2月15日(1999.2.15)	(72)発明者 レーア, ラインホルト ドイツ連邦共和国デ—51469ベルギツシ ユグラートバツハ・シユタイネンカンブ7
(86)国際出願番号 PCT/EP97/04302	(72)発明者 クーン, マティアス ドイツ連邦共和国デ—42115ブツベルタ ール・バルケシュトラーゼ5
(87)国際公開番号 WO98/07428	(74)代理人 弁理士 小田島 平吉 (外1名) 最終頁に続く
(87)国際公開日 平成10年2月26日(1998.2.26)	
(31)優先権主張番号 196 33 480. 2	
(32)優先日 平成8年8月20日(1996.8.20)	
(33)優先権主要国 ドイツ (DE)	

(54)【発明の名称】 キノロンまたはナフチリドンカルボン酸の経口適用しうる製剤

(57)【要約】

キノロンまたはナフチリドンカルボン酸の経口適用しうる製剤が、キノロンまたはナフチリドンカルボン酸を、それ自体か、またはそれらの水溶性塩もしくは誘導体の形態、好ましくはそれらの塩水溶液の形態において、エントボン酸と、それ自体か、またはその水溶性塩もしくは誘導体の形態、好ましくはその塩水溶液の形態において、添加物の存在下、場合によっては補助物質の存在下、乾燥混合物の場合には水の存在下で混合し、そして必要であれば、かくして得られる混合物を、他の即使用のためにの剤形に変換させることによって製造される。

【特許請求の範囲】

1. キノロンーまたはナフチリドンカルボン酸の経口的に投与しうる製剤の製造方法であって、キノロンーまたはナフチリドンカルボン酸が、それ自体か、またはそれらの水溶性塩もしくは誘導体の形態か、またはそれらの塩水溶液の形態において、エンポン酸と、それ自体か、またはその水溶性塩もしくは誘導体の形態か、またはその塩水溶液の形態において、添加物の存在下、場合によっては補助剤の存在下、乾燥混合物を用いる場合には水の存在下で混合され、そして得られる混合物が、場合によってはさらなる即使用剤形に変換されることを特徴とする、方法。

2. 任意の順序においても、成分：

- 添加物、
- キノロンーまたはナフチリドンカルボン酸、またはそれらの水溶性塩もしくは誘導体、
- エンポン酸、またはその水溶性塩もしくは誘導体、
- 水

および場合によってはさらなる補助剤を、混合することによって製造される粒状生産物。

3. エンロフロキサシンの水溶性塩が、活性化合物として使用されることを特徴とする、請求の範囲 2 記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

キノロンーまたはナフチリドンカルボン酸の経口適用しうる製剤

本発明は、キノロンーまたはナフチリドンカルボン酸の経口的に投与しうる製剤の製造およびこの方法によって製造される製剤に関する。

キノロンカルボン酸のエンボン酸塩は、例えば欧洲特許出願公開第238 814号より既知である。それらは、活性キノロン化合物の苦味をエンボン酸による遮蔽によってマスクされている組成物を製造するために使用されている。しかしながら、これらの化合物の製造では、まず、キノロンカルボン酸のエンボン酸塩が製造され、次いで単離され、精製され、続いて、製剤化される。

キノロンーまたはナフチリドンカルボン酸の経口的に投与しうる製剤が、キノロンーまたはナフチリドンカルボン酸を、それ自体か、またはそれらの水溶性塩もしくは誘導体の形態、好ましくはそれらの塩水溶液の形態において、エンボン酸と、それ自体か、またはその水溶性塩もしくは誘導体の形態、好ましくはその塩水溶液の形態において、添加物の存在下、場合によっては補助剤の存在下、乾燥混合物を用いる場合には水の存在下で混合し、そして場合によっては得られる混合物を、さらに即使用 (ready-to-use) 剤形に変換することによって得られることができ、ここに、見い出された。

本発明による方法は、キノロンーまたはナフチリドンカルボン酸を含有する製剤を、通常は、それらの苦味のために拒絶するであろう動物に対してさえも、何の問題もなく経口的に投与することができるキノロン

またはナフチリドンカルボン酸を含有する製剤を製造する。本製剤の製造のためには、最初に、活性化合物のエンボン酸塩を製造し、単離し、次いで、これらの塩を添加物に適用することは必要ではない。驚くべきことに、本発明による製剤を製造するためには、活性化合物とエンボン酸もしくはその塩および誘導体を、別々でもまたは一緒に、水の存在下で添加物と混合するだけで、十分、製剤を生成することができる。さらに、かくして製造された製剤が、味に敏感な動物によってさえ何の躊躇もなく、経口的に受け入れられたことは驚くべきことであった。本発明による方法において、エンボン酸塩が、完全にも、部分的にも形成

されるか、または全く形成されないかは、明らかではなかったので、このことは、予期されなかつた。決定的であることは、経口的に投与された時、頗著な受容性をもち、そして次の成分：

- 添加物、
- キノロンーまたはナフチリドンカルボン酸、それらの塩もしくは誘導体、
- エンボン酸、その塩もしくは誘導体、

を含有する製剤が、形成されるということである。

キノロンーまたはナフチリドンカルボン酸およびそれらの水溶性塩および誘導体は、例えば、歐州特許出願公開第350 950, 302 372, 49 355, 47 005, 242 789, 259 804, 215 650, 131 839, 109 284号；ドイツ特許出願公開第2 804 097号；フランス特許出願公開第2 463 771号；P C T WO 92/09596より既知である。

(これらの公告に記述されている式および特定の化合物は、引用によって本明細書に組み入れられる。)

好適な化合物は：

テマプロキサシン、トスプロキサシン、エンロプロキサシン、シプロフロキサシン、オフロキサシン、オルビプロキサシン、マルボフロキサシン、ノルフロキサシン、ペノフロキサシン、ビンフロキサシン、ダノフロキサシン、ジフロキサシン、サラフロキサシン、プレマフロキサシン、イバフロキサシンである。

特に好適な化合物は：

エンロプロキサシン、ダノフロキサシン、サラフロキサシンである。

これらの活性化合物の誘導体は、C₁—C₄—アルキルエステルのようなそれらのエステルを含む。

これらの活性化合物の塩は、生理学的に許容しうる塩を形成する酸とのすべての塩を含む。これらは、ハロゲン化水素酸、スルホン酸、カルボン酸、アミノ酸、(ポリ)ヒドロキシカルボン酸、リン酸、硝酸、硫酸を含む。具体的には、これらは、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、ジメチロールプロピオン酸、ヒドロキシ酢酸、乳酸、ヒドロキシマレイン酸、シ

ユウ酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、グルタル酸、マロン酸、アジピン酸、アスコルビン酸、リソグ酸、クエン酸、酒石酸、アミノサリチル酸、アントラニル酸、安息香酸、ヒドロキシ安息香酸、フェニル精酸、サリチル酸、フル酸、ニコチン酸、マンデル酸、アスペラギン酸、グルタミン酸、グルコン酸、グルクロン酸、ラクトビオニン酸 (*lactobionic acid*)、ガラクトロン酸、ムチン酸、リン酸、硝酸、塩酸、硫酸、5-オキソテトラヒドロフラン-2-カルボン酸、2-ヒドロキシグルタル酸である。

著しく特に好適なものは、塩酸もしくはグルコン酸である。

エンポン酸およびその塩は、例えば、The Merck Index, 10th edition, Ref. 6867より既知である。

エンポン酸と塩を形成するための適切な塩基は、例えば、次のものである：アルカリ金属およびアルカリ土類金属の水酸化物、例えばKOH, NaOH, Ca(OH)₂、アンモニア、塩基性アミノ酸、例えばアルギニン、リジン、コリン、N-メチルグルカミン (*N-methylglucamine*)、エチレンジアミン、モノ-, ジートリアルキルアミン、置換アミン類、例えばジエタノールアミン、環式アミン類、例えばモルホリン、ビペラジン、トロメタモル (*triamol*) (=トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン)。

特に適切なものは、KOH、アルギニン、リジン、N-メチルグルカミンである。

本発明による製剤のための適切な添加物は、すべての固形の不活性物質である。

* 無機および有機物質は、この資格において使用できる。

無機物質の例は、通常の塩、炭酸塩（例えば炭酸カルシウム）、重碳酸塩、酸化アルミニウム、シリカ、クレー、沈降またはコロイド状二酸化ケイ素、リン酸塩である。

有機物質の例は、糖、セルロース、場合によってはそれらの誘導体、澱粉（例えばトウモロコシ、コメ、馬鈴薯、タピオカもしくはコムギ澱粉）、食料品および飼料、例えば粉乳、動物肉、粉砂および破碎穀物である。

また、使用されるキャリアーは、上記物質の混合物であってもよい。

その上、水を結合する性質をもつさるるキャリアーは、例えばカルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、および他のセルロースおよび澱粉誘導体、ポリアクリル酸塩、アルギン酸塩、ゼラチン、キチン、アラビアゴム、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ビニルエーテルと酸無水物のコポリマー、ポリエチレングリコール、ロウ、コロイド状シリカ、または上記物質および物質類の混合物である。

本発明による製剤を製造するために、他の補助剤、例えば保存剤、抗酸化剤、光安定剤、着色剤、吸収促進物質、崩壊促進物質、結合剤もしくは滑沢剤、および安定剤が添加されててもよい。

適切な保存剤は、例えば、ベンジルアルコール、安息香酸、p-ヒドロキシ安息香酸、プロピオン酸およびその誘導体と塩類、そしてまたソルビン酸およびその誘導体と塩類である。

適切な抗酸化剤は、例えば、アルブミン；アミノ酸、アスコルビン酸、その塩類および誘導体；ブチルヒドロキシアニソール；ブチルヒドロキシトルエン；誘導ヒドロキノンである。

適切な光安定剤は、例えば、芳香族化合物の誘導体、適切な吸収波長をもつ化合物である。

適切な着色剤は、例えば、顔料、例えば鉄顔料、水溶性着色剤もしくは有機溶剤に可溶の着色剤である。

適切な生体吸収促進物質は、例えば、脂肪酸、脂肪酸エステルおよびそれらの混合物、脂肪アルコール、レシチン、胆汁酸塩である。

適切な安定剤は、例えば、亜硫酸ナトリウム、EDTAおよびその塩である。

適切な滑沢剤は、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、

タルク、ベントナイトであり；適切な崩解促進物質は、例えば、澱粉または架橋ポリビニルピロリドンであり、適切な結合剤は、例えば、澱粉、ゼラチンもしくは直鎖ポリビニルピロリドン、そしてまた成形結合剤、例えば微結晶セルロース

である。

本発明による方法は、水の存在下で、個々の成分を混合することによって実施される。成分が添加される順序は、決定的なことではない。

かくして、添加物および補助成分が、最初に、慣用の混合機に負荷され、そして混合される。この混合物に対して、活性化合物が、それ自体か、またはその水溶性塩もしくは誘導体の形態、好ましくはその塩水溶液の形態において添加され、そして混合される。かくして得られる混合物が、次いで、エンボン酸と、それ自体か、またはその水溶性塩もしくは誘導体の形態、好ましくはその塩水溶液の形態において混合され、そして乾燥混合物を用いる場合には水の存在下で、混合される。

水溶液剤を製造するためには、水混和性の溶媒と補助剤の添加が有用であろう。

そのような添加物の例は、プロピレングリコール、エタノール、イソブロピルアルコール、アセトン、N-メチルピロリドン、2-ピロリドン、クロロブタノール、ベンジルアルコール、保存剤、安定剤、例えば亜硫酸Na、Na-EDTA、着色剤、粘度増強物質、例えばポリビニルピロリドン、セルロース誘導体、ゼラチン、澱粉にかわを包含する。

活性化合物（塩）溶液の濃度は、0.5～50%；好ましくは10～40%である。

エンボン酸（塩）溶液の濃度は、0.5～40%；好ましくは5～30%である。

上記方法により製造される生産物におけるエンボン酸に対する活性化合物の比率は、活性化合物1molを用いる場合は、エンボン酸0.5～5mol、好ましくは0.7～2mol、より特にエンボン酸1molである。

個々の成分は、いかなるタイプの混合機においても混合できる。例えば、切断器具をもつ強力混合機は、均質な混合物を製造するために特に適切である。使用される溶媒または水は、交互でも、連続でも、またパッチ法でもどんな順序においても、傾けて入れたり（tipping）、注ぎ入れたり、散布したりまた

は堆積したりして乾燥混合物に添加される。

湿润混合物は、さらに処理される、例えば、擦り碎かれ、乾燥され、次いで、例えば絞過されるが粉碎にされる。

同様に、流動床法を用いる造粒は、適切な製造方法である。この目的のために、例えば、溶液が、移動する混合物上に、1個以上のノズルを用いて散布され、そして所望であれば、その工程で乾燥される。

特に小さい粒子が必要な場合には、微粉化が場合により実施されてもよい（例えば、空気衝撃（air impact）、ピーズもしくは粉碎ミルを用いて）。

本発明により製造される製剤は、他の添加物と混合されてもよく、飼料適用の場合には、これらは、例えば单一飼料もしくはそれらの混合飼料であってもよい。そのような製剤は、粉末形態、乾燥または湿润状態で、押し出しましたはペレット化される。

本発明による製剤は、食物ペレットでは乾燥を適用されてもよい。結合剤の添加は有益であろう。適切な結合剤は、例えば植物油、動物油も

しくは合成油、脂肪、脂肪酸、脂肪アルコール、ロウ、ゼラチンである。

また、本発明の方法により製造される製剤は、湿润ペレット中に組み入れられてもよい。そのようなペレットは、動物材料を含んでもよい（例えばモイストペレット）。

また、本発明により製造される製剤は、なかんずく、カプセル中に充填するともできるが、そのカプセルウオールは硬質もしくは軟質ゼラチンから作られる。カプセルは、適当であれば、腸溶コーティングされる。

また、本発明により製造される製剤は、他の経口投与しうる製剤、例えば、一経口液剤、希釈後経口投与するための濃厚液剤；

一経口投与のための乳剤および懸濁剤；

一 製剤化が、半固体基剤または水中油もしくは油中水乳化基剤において処理されるペースト剤または製剤；

一 固形製剤、例えば散剤、プレミックスもしくは濃厚剤（concentr

a t e s) 、ペレット、押し出し粒剤、錠剤、丸剤、カプセル剤；

— または上記剤形の組み合わせ物

を製造するために使用することもできる。

本発明による方法によって製造される製剤は、それだけで使用されるか、またはヒトまたは獣の動物における病気の予防または治療、特に細菌感染症の治療に適応される製剤中に使用することができる。

それらは、特に、老人医学および小児医学の分野において、または特に敏感な動物、例えばネコ、ブタもしくは魚類の動物病治療の実施にお

いて使用するために適切である。

本製剤は、ヒトおよび動物にとって病原性のある微生物に対して活性がある。

これらの微生物は、次のものを包含する：

1. スピロヘータ科（例えば、トレボネマ (*Treponema*) 属、レプトスピラ (*L. spirospira*) 属、ボレリア (*Borrelia*) 属）

2. スピリルム科

3. ミクロコッカス科（例えば、バイオタイプA-Fのブドウ球菌、*S. t.*、ハイカス (*S. hyicus*)）

4. ストレプトコッカス科（例えば、ストレプトコッカス・ウベリス (*Streptococcus uberis*)、*S. r.* エクイ (*Str. equi*)、*S. r.* アガラクチエ (*Str. agalactiae*)、*S. r.* デサガラクチエ (*Str. dysagalactiae*)、*L. a n c e f i e l d*群A-Nの链球菌）

5. シュードモナス科（例えば、シュードモナス・マレイ (*Pseudomonas mallei*)、*P. s.* セバシア (*Ps. capsacia*)、*P. s.* エルギノサ (*Ps. aeruginosa*)、*P. s.* マルトフィリア (*maltophilus*)）、ブルセラ属、例えばブルセラ・アボルタス (*Brucella abortus*)、*B.* メリテンシス (*B. melitensis*)、*B.* スイス (*B. suis*)、ボルデテラ属、例えばボルデテラ・ブロンキセプチカ (*Bordetella bronchiseptica*)、モラクセラ (*Moraxella*) 属、アシネットバクター (*Aerobacter*) 属

6. 腸内細菌科（例えば、タイプB-Eのサルモネラ (*Salmonella*) 属、シゲ

ラ (*Shigella*) 属、E. コリ (*E. coli*) 、クレブジーラ (*Klebsiella*) 属、プロテウス (*Proteus*) 属、シトロバクター (*Citrobacter*) 属、エドワルドジーラ (*Edwardsiella*) 属、ヘモフィラス (*Haemophilus*)

ilus) 属、プロビデンシア (*Providencia*) 属、エルシニア (*Yersinia*) 属

7. ピブリオ科 (例えば、ピブリオ属、例えばピブリオ・コレラエ (*Vibrio cholerae*) 、パステウラ属、例えばパステウラ・マルチシア (*Pasteurella multocilia*) 、アエロモナス (*Aeromonas*) 属、アクチノバチラス (*Actinobacillus*) 属、ストレプトバチルス (*Streptobacillus*) 属)

8. バクテロイデス科 (例えば、バクテロイデス (*Bacteroides*) 属、フンバクテリウム (*Fusobacterium*) 属)

9. エリシッペラトリックス (*Erysipelothrix*) 属、リステリア属、例えばリステリア・モノシタゲネス (*Listeria monocytogenes*)

10. バチルス科 (例えば、バチルス (*Bacillus*) 属、クロストリジウム属タイプA-D、例えばクロストリジウム・ペーフリンゲンス (*Clostridium perfringens*)) 、乳酸桿菌科およびまた嫌気性球菌、例えばペプト連鎖球菌 (*Peptostreptococci*) およびペプト球菌 (*Peptococci*)

11. コリネフォルム細菌 (例えばコリネバクテリウム・ビオグネス (*Corynebacterium pyogenes*))

12. マイコバクテリウム科 (例えば、ミコバクテリウム・ボビス (*Mycobacterium bovis*) 、M. アビウム (*M. avium*) 、M. ツベルクロシス (*M. tuberculosis*))

13. アクチノミセス科 (例えば、アクチノミセス・ボビス (*Actinomyces bovis*) 、A. イスラエリイ (*A. israelii*))

14. ノカルジア科 (例えば、ノカルジア・ファルシニカ (*Nocardia farcinica*) 、N. アステロイデス (*N. asteroides*))

15. リケッチャ科 (例えば、コキシエラ (*Coxiella*) 属、リケッチャ (*Rickettsia*) 属)

16. バルトネラ科 (例えば、バルトネラ (*Bartonella*) 属)
17. クラミジア科 (例えば、クラミジア・シタチ (*Chlamydia psittaci*))
- 18.マイコプラズマ科 (例えば、マイコプラズマ・ミコイデス (*Mycoplasma mycoides*) 、M. アガラクチエ (*M. agalactiae*) 、M. ガリセプチカム (*gallisepticum*))

ヒトおよび動物に病原性の微生物は、次に挙げる動物の器官系の単感染または混合感染において病気の症候を引き起す：

肺および気管内腔、消化系、例えば胃および腸；乳房；生殖器系、例えば子宮；軟らかい組織、例えば皮膚、筋肉；爪、かぎづめ、蹄、自動および受動運動系、例えば骨、筋、腱、関節；泌尿器系、例えば腎、尿道、尿管；神経系、耳、眼、鰓。

既に述べたように、本制剂は、ヒトおよび動物における細菌性疾病と戦うため使用される。動物は、次のものを包含する：

哺乳類、例えば、ウシ、ウマ、ブタ、ヒツジ、ヤギ、イヌ、ネコ、ラクダ、毛皮用動物、例えばミンク、チンチラ、動物園動物および実験室動物、例えばマウスおよびラット；

鳥類、例えばガチョウ、ニワトリ、シチメンチョウ、アヒル、ハト、鳥籠の鳥類、実験室鳥類、例えばオウム、セキセイインコ；

魚類、特に商業的に有用な魚類、例えばコイ、マス、サケ、コイの類 (tench)，ブリ、スズキ、タイ、さらに観賞魚および水族館魚；

爬虫類、例えばワニ、ヘビ、カエル；
甲殻類、例えば、ペナエイデ (*Penaeidae*) ；例えばP. モノドン (*P. monodon*) 、カニ、ロブスター。

動物の細菌性疾病は、次のものを包含する：

ブタ赤痢、鳥禽のスピロヘータ症、ウシ、ブタ、ウマ、イヌのレプトスピラ症、ウシのキャンピロバクター (*Campylobacter*) 誘発性腸炎、ヒツジおよびブタのキャンピロバクター誘発性流産；ニワトリのキャンピロバクター誘発性肝炎、皮膚感染症；イヌの膿皮症、外耳炎；ウシ、ヒツジおよびヤギの乳腺炎；連鎖球

菌性乳頭炎、ウマ、ブタおよび他の動物類の連鎖球菌感染症；ウシおよび他の動物類の肺炎球菌感染症；馬鼻疽；結膜炎；腸炎；肺炎；ウシ、ヒツジ、ブタのブルセラ症；ブタの萎縮性鼻炎；ウシ、ウマ、ヒツジ、ニワトリおよび他の動物類のサルモネラ症；敗血症；子豚の大腸菌感染症；子宮筋腫炎－乳腺炎－無乳症（MMA）一症候群；クレブジエラ感染症；疑核結症；接触伝染性胸膜肺炎；一次バストラム感染症；子馬運動失調症；ウシおよびベットの壞死菌症；レプトスピラ症；ブタおよび他の動物類の丹毒；リストリア症；炭疽；クロストリジウム感染症；破傷風菌感染症；ボツリヌス中毒症；コリネバクテリウム・ビオゲネスによる感染症；ウシ、ブタ、鳥糞および他の動物類の結核；反御動物の副結核症；ノカルジア症；Q熱；ハト病－オウム病；脳脊髓炎；ウシおよび他の動物類のマイコプラズマ症；ブタの地方病性肺炎。

魚類において、細菌性疾病は、次のものを包含する：

細菌性腎臓病（レンバクテリウム・サルモニアルム（*Renibacterium Salmonium*）が原因菌である）；連鎖球菌感染症、ショードモナス感

染症、例えば*P. fluorescens*、*P. anguilliceptica*；エドワルドジーラ感染症、例えば*E. tarda*；エアロモナス感染症、例えば*A. salmonicida*（せつそう症）、*A. hydrophila*；ビブリオ症、例えば*V. anguillarum*、*V. salmonicida*；ビブリオ・バラヘモリチカス（*Vibrio parahaemolyticus*）、バデルス・クルムナリス（*B. acillus columnaris*）；リケッチャ症、例えばSRS。

甲殻類の細菌感染症は、次のものを包含する：

ビブリオ症、例えばビブリオ・バラヘモリチカス、ビブリオ・アルギノリチカス（*Vibrio alginolyticus*）；ショードモナス感染症、例えばショードモナス種。

本発明による方法は、下記の製剤を提供する：

実施例1

モル比 エンロフロキサシン： エンポン酸	粒剤 a 1:1	粒剤 b 1:0.9	粒剤 c 1:1	粒剤 d 1:1.5
エンロフロキサシン	10.00	10.00	2,500	2,500
グルコノラクトン	6.00	6.00	1,500	--
メタニスルホン酸	--	--	--	0.670
亜硝酸ナトリウム	0.10	0.10	0.025	0.025
エンポン酸	10.82	9.74	2,705	4,057
メチルグルカミン	10.88	--	2,720	4,080
アルギニン	--	8.75	--	--
--MGP-セルロース 50	--	--	1,500	1,500
Ac-Di-Sol	7.00	7.00	--	--
ヨーンスターーチを水分含めて 100.0まで添加 (重量g)	100.0	100.0	100.0	100.0

添加物および補助剤を、混合造粒機中に導入し、そして混合する。次いで、最初に負荷された混合物に、エンロフロキサシングルコノラクトンまたはメタニスルホン酸塩の水溶液を添加する。統いて、形成された混合物に、エンポン酸ーアルギニンまたはメチルグルカミン塩の水溶液を添加する。次いで、その混合物を、適切な装置（例えば、流動床乾燥機）において乾燥し、そして篩過する（例えば振動篩）。

実施例1の方法によって得られた製剤は、それ自体でも使用できるし、粉碎した後でも使用できるし、またさらに、加工して以下の組成の製剤を生成することもできる。

実施例2

粒剤 1.5 mg

	%	mg / 純剤
エンロフロキサシン粒剤 10%	75.00	150.0
コーンスターク	15.00	30.0
微結晶セルロース	9.55	19.1
ステアリン酸マグネシウム	0.30	0.6
コロイド状シリカ	0.15	0.3
		200.0

実施例 3
純剤 4.0 mg

	%	mg / 純剤
エンロフロキサシン粒剤 10%	80.00	400.00
コーンスターク	10.00	50.00
微結晶セルロース	9.55	47.75
ステアリン酸マグネシウム	0.30	1.50
コロイド状シリカ	0.15	0.75
		500.00

実施例 4
エンロフロキサシン懸濁剤水性 2.5 %

エンロフロキサシン粒剤 10%	25.00 g
ベンジルアルコール	1.40 g
カルボキシメチルセルロース-Na	0.50 g
脱脂水	10.0 ml まで 添加

実施例 5
エンロフロキサシン懸濁剤油性 2.5 %

エンロフロキサシン粒剤 1.0%	25.00 g
ベンジルアルコール	1.40 g
中链トリグリセリド	100mlまで 添加

実施例 6
エンロフロキサシンペースト剤 2.5%

エンロフロキサシン粒剤 1.0%	25.00 g
脂肪アルコール	5.00 g
白色ワセリン	10.00 g
粘性パラフィン	60.00 g
	100.00 g

実施例 7
エンロフロキサシングル剤 2.5%

エンロフロキサシン粒剤 1.0%	25.00 g
1, 2-ブロビレングリコール	10.00 g
ベンジルアルコール	1.40 g
カルボキシメチルセルロース-Na	2.50 g
脱脂水	61.10 g
	100.00 g

実施例 8
薬物添加剤 0.05%

エンロフロキサシン粒剤 1.0%	0.5 g
混合材料／ベレット	99.5 g
	100.00 g

[国際調査報告]

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP 97/04302

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 A61K31/495 A61K31/19		
According to International Patent Classification (IPC) or to its national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of database and, where applicable, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category ¹	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 238 814 A (BAYER AG) 30 September 1987 cited in the application see page 4, line 19; examples 1-3 see page 9	2,3
Y	see page 16; claims 3-7	1
X	EP 0 299 000 A (BAYER AG) 21 January 1987 see page 16; claims 3-7	2
Y	see column 2, line 5 - line 25 see column 5, line 60 - column 6, line 9	1,3
Y	US 3 733 410 A (ASCHE H) 15 May 1973 see column 2, line 5 - line 25 see column 5, line 60 - column 6, line 9	1,3
Y	US 5 232 919 A (SCHEFFLER GERHARD ET AL) 3 August 1993 see the whole document	1
	---	-/-
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C		<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.
1. General categories of cited documents		
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance		
E earlier document but published on or after the international filing date		
L document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another document or another invention (see specification)		
C document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		
D document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but which is considered to involve the principle or theory underlying the invention		
U document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone		
U document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step even if the document is taken alone		
V document which may throw doubt on the validity of the patent or patent application referred to in the document cited above, such document being accessible to a person skilled in the art		
W document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
18 December 1997	16.01.98	
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. 5818 Patentanlage 2 DE-8029 Muenchen Tel. (+49-70) 342-2000, Telex 31 651 epo nl Fax: (+49-70) 349-0316	Authorized officer: Foerster, W	

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inten ref Application No
PCT/EP 97/04302

C(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
A	US 5 152 986 A (LANGE PETER M ET AL) 6 October 1992 see the whole document -----	1
A	FR 1 452 M (THE NORWICH PHARMACEUTICAL CO.) 20 August 1962 see the whole document -----	1
A	US 3 574 227 A (RIMINGTON IRENE LESLEY ET AL) 6 April 1971 see the whole document -----	1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on parent family members

Internat'l Application No.
PCT/EP 97/04302

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0238814 A	30-09-87	JP 62192321 A CA 1382274 A DE 377939 A DK 81787 A ES 2041549 T IE 59365 B US 5281596 A	22-08-87 02-06-92 30-07-92 20-08-87 01-04-95 09-02-94 25-01-94
EP 0269000 A	21-01-87	DE 3525335 A AU 582255 B AU 6006286 A BR 8603333 A CA 1262350 A CS 8605351 A DK 335386 A IE 58759 B JP 2033042 C JP 7072177 B JP 62019569 A KR 9492823 B	22-01-87 16-03-89 22-01-87 24-02-87 17-10-89 16-07-87 17-01-87 03-11-93 19-03-96 02-08-95 28-01-87 04-04-94
US 3733410 A	15-05-73	AT 293698 B BE 744084 A CA 920511 A CH 524372 A DE 2060322 A DK 129079 B FR 2034501 A GB 1292873 A NL 7000563 A	15-09-71 06-07-79 06-02-73 39-06-72 38-07-79 19-08-74 11-12-79 18-15-72 31-07-79
US 6232919 A	03-08-93	SG 153894 A AT 106883 T AU 2586118 A CA 1317595 A DE 3836749 A DE 3850944 D DK 630088 A EP 0316539 A ES 2053679 T	17-03-95 15-06-94 18-05-89 11-05-93 24-05-89 14-07-94 14-05-89 24-05-89 01-08-94

Form PCT/ISA/010 (paperlessly issued) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family numbers

International Application No	PCT/EP 97/04362
------------------------------	-----------------

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5232919 A		HK 135494 A IE 64051 B JP 1153686 A	09-12-94 28-06-95 15-06-89
US 5152986 A	06-10-92	DE 3719764 A AU 599239 B AU 1764388 A CA 1318078 A CN 1108956 A CZ 8804096 A DE 3865748 A DK 170573 B EP 0295495 A ES 2840299 T IE 60289 B JP 1004625 A JP 2572815 B KR 9514238 B MX 168987 B SK 409688 A SU 1828394 A	22-12-88 12-07-90 15-12-88 18-05-93 27-09-95 15-12-94 28-11-91 30-10-95 21-12-88 01-04-95 15-06-94 09-01-89 16-01-97 23-11-95 16-06-93 09-07-97 15-07-93
FR 1452 N		CH 390254 A DE 1171434 B FR 1590053 A NL 266216 A	13-04-70
US 3574227 A	06-04-71	BE 726488 A DE 1817509 A GB 1174221 A NL 6818653 A,B US 3862312 A	03-07-69 31-07-69 17-12-69 10-07-69 21-01-75

Form PCTISA/0210 (patent family entries) (Adv. 1992)

(81) 指定国 EP(AT, BE, CH, DE,
DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU,
MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF,
, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE,
SN, TD, TG), AP(GH, KE, LS, MW, S
D, SZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG
, KZ, MD, RU, TJ, TM), AL, AM, AT
, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA,
CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, F
I, GB, GE, GH, HU, IL, IS, JP, KE
, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, M
X, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE
, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA,
UG, UZ, VN, YU

(72) 発明者 ラスト, フベルト
ドイツ連邦共和国デ——51381レーフエル
クーゼン・アウフデムブルフ77ア—

(72) 発明者 シエーア, マルティン
ドイツ連邦共和国デ——42113ブツベルタ
ール・ヘルベルツ・カテルンベルク7

(72) 発明者 ハイネン, エルンスト
ドイツ連邦共和国デ——54668エヒテルナ
ヒヤーブリュツク・ボレンドルフアーシュ
トラーセ38

(72) 発明者 カブレラ, フランシスコ
アメリカ合衆国カンザス州66212オーバー
ランドパーク・メリーストリート9953